



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 209/42, A61K 31/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/13637</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Juni 1994 (23.06.94)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/03411</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. December 1993 (04.12.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 42 675.8 17. December 1992 (17.12.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7,25, D-68159 Mannheim (DE). BEHL, Berthold [DE/DE]; Graefenastrasse 6-8, D-67063 Ludwigshafen (DE). HOFMANN, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburgerhof (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/03411</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. December 1993 (04.12.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 42 675.8 17. December 1992 (17.12.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7,25, D-68159 Mannheim (DE). BEHL, Berthold [DE/DE]; Graefenastrasse 6-8, D-67063 Ludwigshafen (DE). HOFMANN, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburgerhof (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/03411</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 4. December 1993 (04.12.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 42 675.8 17. December 1992 (17.12.92) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; E 7,25, D-68159 Mannheim (DE). BEHL, Berthold [DE/DE]; Graefenastrasse 6-8, D-67063 Ludwigshafen (DE). HOFMANN, Hans, Peter [DE/DE]; Untere Hart 12, D-67117 Limburgerhof (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: HYDROXYIMINOALKYLINDOLE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES USED AS ANTAGONISTS OF EXCITATORY AMINO ACIDS</p> <p>(54) Bezeichnung: HYDROXYIMINOALKYLINDOLCARBONSÄURE-DERIVATE ALS ANTAGONISTE VON EXZITATORISCHEN AMINOSÄUREN</p>				
<div style="position: absolute; left: 610px; top: 640px;">(I)</div>				
<p>(57) Abstract</p> <p>Described are hydroxyiminoalkylindole carboxylic acid derivatives of formula (I), in which R¹ to R⁵ are as defined in the description, plus their preparation. The compounds are suitable for use against illnesses.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es werden Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate der Formel (I), worin R¹-R⁵ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

HYDROXYIMINOALKYLINDOLCARBONSÄURE-DERIVATE ALS ANTAGONISTE VON EXZITATORISCHEN AMINOSÄUREN

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Hydroxyiminoalkylindol-carbonsäure-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

10

Verschiedene Indol-2-carbonsäure-Derivate sind als Antagonisten der Rezeptoren exzitatorischer Aminosäuren, insbesondere als Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors beschrieben worden. Unter diesen sind besonders solche Derivate wirksam, die in

15 3-Stellung Alkyl-carbonsäure- oder Amido-Reste aufweisen (EP 483 881; WO 92/01670; F.G. J. Med. Chem. 1992, 35, 1791-99; WO 91/16307; J. Med. Chem. 1991, 34, 1283-92; EP 394 905 und EP 396 124.

20 Indol-2-carbonsäureester-Derivate, die in 3-Stellung durch Hydroxyiminoalkyl-Gruppen substituiert sind, sind ebenfalls bereits beschrieben worden. So sind in EP 360 079 tricyclische Heterocyclen beansprucht, die auch entsprechende Indol-2-carbon-säureamide als Substituent tragen können. In EP 178 089 sind
25 analog dazu Penem-Derivate und in C.A. 112, 20851 (1989) Cephalosporin-Derivate mit Indol-Substituenten beansprucht.

In C.A. 18, 136 068 (1973), C.A. 78, 136 060 (1973) und C.A. 84, 17 065 (1976)) ist die Synthese von 3-Hydroxyiminomethyl-indol-
30 carbonsäureester mit Alkoxy-Substituenten am aromatischen Ring beschrieben worden.

Die bekannten Verbindungen zeigen entweder nur eine schwache Wirkung oder sie besitzen den Nachteil, daß sie die Blut-Hirn-
35 Schranke nicht oder nur schlecht überwinden und daher in ihrer Wirkung am Tier oder Mensch unbefriedigend sind (J. Med. Chem. 1992, 35, 1791-99).

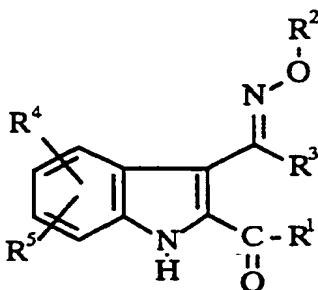
Es wurden nun neue Verbindungen mit einer verbesserten Wirkung
40 gefunden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Hydroxyimino-alkylindolcarbonsäure-Derivate der Formel I

45

2

5



I

10

und ihre isomeren und enantiomeren Formen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei die Variablen folgende Bedeutung haben:

15

R¹ OR⁶ oder NHR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen ist, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann;

20

R² Wasserstoff, ein aliphatischer Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der verzweigt oder geradlinig sein kann und einen der folgenden Substituenten tragen kann: Phenyl, Cyclohexyl, -CO₂R⁷ oder CONHR⁷, worin R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl bedeutet und die Phenyl-Gruppen durch R⁸ substituiert sein können;

25

R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Cyclohexyl;

R⁴ Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;

30

R⁵ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, CN, CO₂R¹⁰, CONHR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ist, NO₂, CF₃, Fluor, Chlor, Brom, Jod und/oder OR⁹, worin R⁹ C₁-C₄-Alkyl, CF₃, Phenyl oder Benzyl.

35

Bevorzugt sind jene Verbindungen der Formel I, in denen

40

R¹ OR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen ist;

45

R² Wasserstoff, ein aliphatischer Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der verzweigt und geradlinig sein kann und einen der folgenden Substituenten tragen kann: Phenyl, -CO₂R⁷ und -CONHR⁷, worin R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Phenyl-

3

ethyl bedeutet und die Phenylringe jeweils durch R⁸ substituiert sein können;

R³ Wasserstoff;

5

R⁴ Fluor, Chlor und Methyl;

R⁵ Wasserstoff, Fluor, Chlor und Methyl; und

10 R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Fluor und Chlor.

bedeuten.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

15

R¹ OH;

R² Wasserstoff, ein aliphatischer Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der verzweigt und geradlinig sein kann und eine -CO₂H- oder

20

Phenylgruppe tragen kann, die durch einen C₁-C₄-Alkyl-Rest substituiert sein kann;

R³ Wasserstoff; und

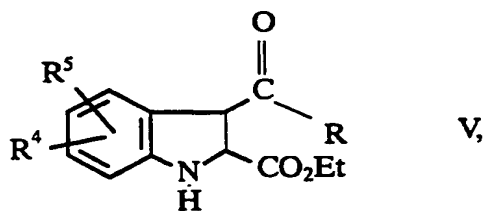
25 R⁴ und R⁵ 4,6-Cl₂

bedeuten.

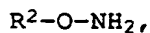
Die neuen Verbindungen werden hergestellt, indem man ein Indol-

30 derivat der Formel

35



40 worin R, R⁴ und R⁵ für die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Hydroxylamin-Derivat der Formel

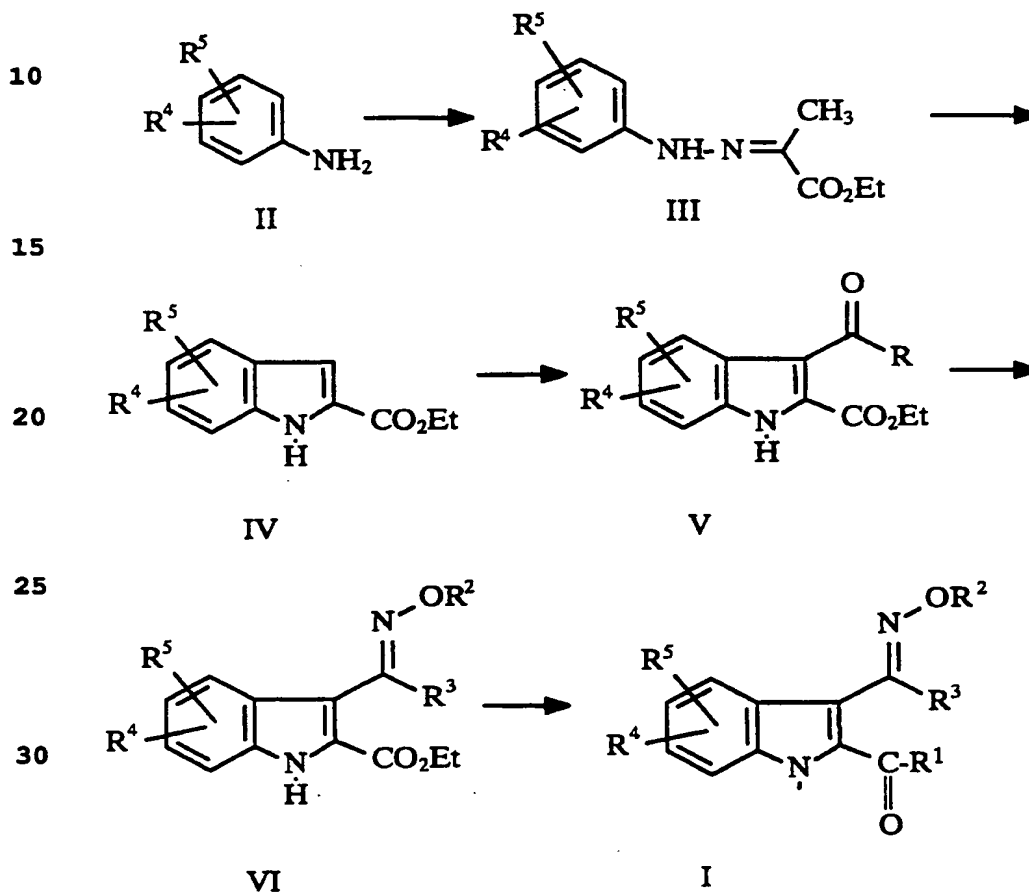


45

4

worin R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt umgesetzt und die so erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift, umestert oder in das Amid überführt.

5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im folgenden näher dargestellt:



Die Synthese von Indolen IV aus Anilinen II über Diazotierung von II und Japp-Klingemann-Reaktion an Ester-Derivaten erfolgt analog bekannten Vorschriften, die z.B. in Chem. Pharm. Bull. 1974, 22, 1981-89; Gazz. Chim. Hal. 1988, 88, 564-73 (C.A. 53 20029 (1958); J. Med. Chem. 1991, 34, 1283-92; oder Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie", Bd. 10/3, S. 7-112 und Bd.10/2, S. 410-491 bzw. S.546-586 aufgeführt sind.

Das Indol-Derivat IV kann durch eine Vilsmeier-Reaktion in den Aldehyd V ($R = H$) überführt werden, wobei in Analogie zu bekannten Verfahren, z.B. Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 3261-67; J. Heterocyclic Chem. 1981, 18, 889-92; Eur. J. Med. Chem. 1978,

5

- 13, 573-5 und dort zitierte Literatur, gearbeitet wird und das Verfahren mit Phosphoroxichlorid in Dimethylformamid bei erhöhter Temperatur, insbesondere 50 - 150°C, bevorzugt wird. Zu den entsprechenden Ketonen V ($R = \text{Alkyl}$) gelangt man durch Friedel-Crafts-Reaktion an IV ($R = H$) mit Säurechloriden oder Säureanhydriden in Gegenwart von Lewis-Säuren wie Aluminiumtrichlorid, Titan-IV-chlorid, Zinn-IV-chlorid oder Bortrifluoridetherat bei Temperaturen von 0 - 150°C in Lösungsmitteln wie chlorierten Kohlenwasserstoffen (z.B. Methylenchlorid), Dimethylformid oder Nitrobenzol. Derartige Verfahren sind z.B. in Chem. Pharm. Bull. 1990, 38, 3261-3267, beschrieben worden. Die Darstellung der Oxime VI erfolgt ebenfalls analog bekannter Methoden, die z.B. im Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie" Bd.10/4, Kap. 1/A aufgeführt sind. Dabei setzt man die Verbindungen V mit Hydroxylamin-Derivaten R^2-O-NH_2 in Lösungsmitteln, bevorzugt polaren Lösungsmitteln wie Alkoholen, mit oder ohne Basenzusatz, wie Kaliumkarbonat oder Natriumacetat, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur (maximal bis zum Rückfluß des Lösungsmittels) um. Die erfindungsgemäßen Ester VI werden durch Hydrolyse mit Basen oder Säuren, wie z.B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Salzsäure, in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln, wie Alkohole, Tetrahydrofuran und Dimethylformid, bei Temperaturen von 25 - 100°C in die entsprechenden erfindungsgemäßen Säuren I ($R^1 = OH$) überführt. Aus den Säuren I ($R^1 = OH$) lassen sich nach Methoden, die z.B. in Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Carbonsäuren und Carbonsäure-Derivate, E5, Teil 1, S. 656ff und Teil 2, S. 934ff oder im R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations, New York 1989, S. 972ff aufgelistet sind, Ester I ($R^1 = OR^6$) und Amide I ($R^1 = NHR^6$) herstellen. Dabei kann zum Beispiel die Säure I ($R^1 = OH$) in geeigneter Weise zu I ($R^1 = X$) aktiviert werden. Wenn man als Aktivierungsreagenz Phosphorsäurediphenylesterazid einsetzt, bedeutet X Azid, und bei Verwendung von Carbonyldiimidazol ist X Imidzoly. Danach gibt man das entsprechende Amin oder den entsprechenden Alkohol zu, wobei entweder das Amid oder der Ester entsteht. Man arbeitet üblicherweise in einem Eintopfverfahren, wobei inerte Lösungsmittel eingesetzt werden, wie z.B. Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid, und bei Temperaturen von 0 bis 100°C, wobei häufig die Aktivierung bei 0°C und die Amin-Reaktion bei Raumtemperatur ausgeführt werden. Ebenfalls kann man Amide I ($R^1 = NHR^6$) aus Estern I ($R^1 = O-\text{Alkyl}$) herstellen, wobei letztere mit dem Amin N_2R^6 in vorzugsweise polaren Lösungsmitteln, wie Alkoholen, bei Temperaturen von 25 bis 100°C gerührt werden.

6

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I stellen Antagonisten der Rezeptoren excitatorischer Aminosäuren, insbesondere aber der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors dar.

- 5 Die sogenannten exzitatorischen Aminosäuren wie z.B. Glutaminsäure sind im Zentralnervensystem häufig verbreitet. Diese exzitatorischen Aminosäuren fungieren als Transmittersubstanzen für die Glutamat-Rezeptoren, von denen man verschiedene Subtypen kennt. Ein Subtyp wird z.B. nach dem spezifischen Agonisten
- 10 N-Methyl-D-Aspartat NMDA-Rezeptor genannt. Dieser NMDA-Rezeptor weist verschiedene Bindungsstellen für Agonisten bzw. Antagonisten auf. Die Aminosäure Glycin bindet ebenfalls am NMDA-Rezeptor und moduliert die Wirkung des natürlichen Agonisten Glutaminsäure. Antagonisten der Glycin-Bindungsstelle, wie sie die
- 15 erfindungsgemäßen Verbindungen darstellen, können danach antagonistische Effekte am NMDA-Rezeptor zeigen und eine "Übererregung" dieses Rezeptors hemmen.

- Bei einer Reihe von neurodegenerativen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Spiegel auf, die zu übererregten Zuständen oder toxischen Effekten im ZNS führen können.
- 20

- Antagonisten von Glutamat-Rezeptoren können somit zur Behandlung dieser Krankheiten dienen. Glutamat-Rezeptor-Antagonisten, dazu
- 25 gehören auch Antagonisten der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors, eignen sich daher zur therapeutischen Anwendung als Mittel gegen neurodegenerative Krankheiten (Alzheimersche und Parkinsonsche Krankheiten), neurotoxische Störungen nach Hypoxie, Anoxie oder Ischämie, wie sie nach "Stroke" auftreten, oder auch
- 30 als Antiepileptika, Antidepressiva, Anxiolytika und Muskelrelaxantien (vgl. Arzneim. Forschung 1990, 40, 511-514; TIPS, 1990, 11, 334-338 und Drugs of the Future 1989, 14 (11), 1059-1071).

- Die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen
- 35 Verbindungen I wurde an isoliertem Membranmaterial von Ratten-Hippocampi untersucht. Hierzu wurde das Membranmaterial in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der radioaktiv markierten Substanz [³H]-5,7-Dichlorkynurensäure behandelt, die spezifisch am NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-aspartat) bindet. Über das
- 40 Ausmaß der Verdrängung der [³H]-5,7-Dichlorkynurensäure von dem Membran-gebundenen NMDA-Rezeptor durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wurde deren Affinität zum NMDA-Rezeptor ermittelt. In den Verdrängungsexperimenten wurde die Radioaktivität der an den Membranen gebundenen [³H]-5,7-Dichlorkynurensäure durch
- 45 Szintillationszählung gemessen und daraus die Menge an gebundener und verdrängter [³H]-5,7-Dichlorkynurensäure berechnet. Die sich aus diesen Berechnungen ergebende Dissoziationskonstante K_I ($I=In-$

- hibitor), welche ein Maß für die Verdrängungswirkung des erfindungsgemäßen Wirkstoffes ist, wurde durch iterative nicht-lineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS) an einem IBM-Rechner, ähnlich dem Programm "Ligand" von
- 5 P.J. Munson und D. Rodbard (Analytical Biochem. 107, 220 (1980), Ligand: Versatile Computerized Approach for Characterization of Ligand Binding Systems) ermittelt.

Bindung von ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure

10

- Für die Präparation des Membranmaterials wurden frisch entnommene Ratten-Hippocampi in dem 10fachen Volumen einer Pufferlösung A aus 50 mM TRIS-HCl und 10mM EDTA - pH 7,4 - homogenisiert. Die Suspension wurde 20 Minuten bei 48000g zentrifugiert. Nach Ab-
- 15 trennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene Membranmaterial zweimal durch Suspendieren in der Pufferlösung A und anschließend jeweils 20-minütigem Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen. Nach erneutem Suspendieren der Membranen in der Pufferlösung A und Einfrieren in flüssigem
- 20 Stickstoff wurde die Suspension wieder bei 37°C aufgetaut und nach einem weiteren Waschvorgang 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde das Proteinmaterial viermal durch Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen und bis zur Verwendung bei -70°C eingefroren.

25

- Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48000 g (20 Minuten) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B aus 50mM TRIS-HCl - pH 7,4 - gewaschen. Anschließend wurden 0,15mg Membran-
- 30 material, 0,3 μCi ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure (16Ci/mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B gelöst und 30 Minuten bei 0°C inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde 2 Minuten bei 150000g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurden die Bodensätze zweimal mit je 1,5ml kalter Pufferlösung B gewa-
- 35 schen. Nach Messung der Radioaktivität der an die Membranen gebundenen ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure im Bodensatz ergab sich der K_T -Wert durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels der Regressionsanalyse.

- 40 In diesem Versuch zeichnen sich die neuen Verbindungen durch eine ausgeprägte Rezeptoraffinität aus, wie die niedrigen K_T -Werte zeigen. So wurde für die 4,6-Dichlor-3-((o-tolyl)methyloxy-amino)-methyl-indol-2-carbonsäure (Beispiel 11) der $K_T < 10 \mu\text{M}$ ermittelt.

45

8

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I. Für die lokale äußere Anwendung, z.B. in Puder und Salben, können die Wirkstoffe in den üblichen

- 5 Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 1 Gew.-%, enthalten.

- Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen
10 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg Wirkstoff gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden. Die Tagesdosis liegt in der Regel bei 0,1 bis 100 mg pro kg Körper-
15 gewicht bei oraler Gabe und bei 0,01 bis 10 mg pro kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

- Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff
20 die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl,
25 Vaseline und Wollfett verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich z.B. Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

- Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes
30 Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Bleichmittel enthalten sein.

- Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe so-
35 wie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendeten Stoffe müssen toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich sein.

- Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher
40 Weise.

- Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Appli-
kationsweisen verabreicht werden, wie peroral, parenteral, sub-
kutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie
45 Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

9

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der neuen Verbindungen.

A. Herstellung von Ausgangsprodukten

5

4,6-Dichlor-3-formyl-indol-2-carbonsäureethylester:

- Zu 132 g (1,98 Mol) wasserfreiem Dimethylformamid wurden unter Rühren bei 10°C 50,6 g (0,33 Mol) Phosphoroxotrichlorid zugetropft. Man rührte noch weitere 30 min. Anschließend gab man portionsweise 80 g (0,31 Mol) 4,6-Dichlorindol-2-carbonsäureethylester (Gazz. chim. ital. 1988, 88, 564-73; Chem. Pharm. Bull 1974, 22, 1981-89) zu und rührte 2 h bei 100°C. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und der pH-Wert der wäßrigen Lösung mit Natronlauge auf 8 eingestellt. Dieses Gemisch wurde mit Essigester extrahiert, der anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum entfernt wurde. Der erhaltene Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute 43,7 g (49 %), Schmp. 212 - 213°C.

20

¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,4 (t, 3H); 4,4 (q, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 10,6 (s, 1H); 13,1 (s, 1H) ppm.

25 B. Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

1. 4,6-Dichlor-3-(hydroxyiminomethyl)-indol-2-carbonsäureethylester:

30

- 3,0 g (10,5 mMol) 4,6-Dichlor-3-formyl-indol-2-carbonsäureethylester, 1,5 g (21 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 1,8 g (21 mMol) Natriumacetattri-hydrat wurden in einem Gemisch aus 30 ml Wasser und 10 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Man ließ abkühlen und filtrierte den Niederschlag ab, der anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert wurde. Man erhielt 2,7 g (85 %), Schmp. > 310°C.

- 40 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,35 (t, 3H); 4,35 (q, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 11,2 (s, 1H) und 12,6 (breit, 1H) ppm.

Analog Beispiel 1 wurden folgende Substanzen aus

- 45 4,6-Dichlor-3-formyl-indol-2-carbonsäureethylester und dem entsprechenden Hydroxylamin-Derivat hergestellt:

10

2. 3-[O-(n-Butyl)oxyiminomethyl]-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäureethylester; Ausbeute: 80 %; Schmp. 229 - 230°C

¹H-NMR (D₆-DMSO):

- 5 δ = 0,9 (t, 3H); 1,35 (breit, 5H); 1,65 (m, 2H); 4,1 (t, 2H); 4,35 (q, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 12,65 (s, 1H) ppm.

- 10 3. 4,6-Dichlor-3-[O-(methyl)oxyiminomethyl]-indol-2-carbonsäureethylester; Ausbeute: 98 %; Schmp. 190 - 191°C

¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,35 (t 3H); 3,95 (s, 3H); 4,4 (q, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 12,7 (s, 1H) ppm.

15

4. 4,6-Dichlor-3-[(O-tolylmethyl)oxyiminomethyl]-indol-2-carbonsäureethylester; Ausbeute: 78 %; Schmp. 166 - 167°C

¹H-NMR (D₆-DMSO):

- 20 δ = 1,35 (t, 3H); 2,35 (s, 3H); 4,35 (q, 2H); 5,2 (s, 2H); 7,15 - 7,5 (breit, 6H); 8,7 (s, 1H); 12,7 (s, 1H) ppm.

5. 3-[O-(1,1-Dimethylethoxy)iminomethyl]-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäureethylester; Ausbeute: 70 %; Schmp. 169 - 170°C

25

¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,3 (s, 9H); 1,35 (s, 3H); 4,35 (q, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,65 (s, 1H); 12,7 (s, 1H) ppm.

- 30 6. 3-[O-(Carboxymethyl)oxyiminomethyl]-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäureethylester; Ausbeute: 77 %; Schmp. 143 - 144°C

¹H-NMR (D₆-DMSO):

- 35 δ = 1,3 (s, 3H); 4,15 (q, 2H); 4,75 (s, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 10,05 (breit, 1H) ppm.

7. 3-(O-Benzyl)oxyiminomethyl)-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäureethyl-ester; Ausbeute: 67 %; Schmp. 268 - 270°C

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,3 (t, 3H); 4,35 (q, 2H); 5,1 (s, 2H); 7,2 - 7,5 (breit, 5H); 8,75 (s, 1H); 12,75 (1H) ppm.

45

11

Beispiel 8

4,6-Dichlor-3-hydroxyiminomethyl-indol-2-carbonsäure

- 5 2,4 g (8 mmol) 4,6-Dichlor-3-hydroxyiminomethyl-indol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 1) wurden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,57 g (24 mmol) Lithiumhydroxid, gelöst in 15 ml Wasser, versetzt. Man rührte das Gemisch 16 h bei Raumtemperatur. Anschließend wurde mit viel Wasser verdünnt und mit verdünnter
- 10 Salzsäure angesäuert. Der ausgefallene Niederschlag wurde isoliert und getrocknet. Man erhielt 1,2 g (56 %), Schmp. > 280°C (Zersetzung).

¹H-NMR (D₆-DMSO):

- 15 δ = 7,3 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 11,6 (1H); 12,7 (1H) und 14,5 (breit, 1H) ppm.

- Analog Beispiel 8 wurden folgende Substanzen aus den entsprechenden Carbonsäureestern (Beispiel 2 - 7) durch Hydrolyse mit wäß-
- 20 riger Lithiumhydroxid-Lösung hergestellt:

9. 3-[O-(n-Butyl)oxyiminomethyl]-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäure; Ausbeute:80%; Schmp. 229 - 230°C (Zersetzung).

- 25 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 0,9 (t, 3H); 1,35 (q, 2H); 1,65 (t, 2H); 4,05 (t, 2H); 7,15 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,9 (s, 1H) ppm.

10. 4,6-Dichlor-3-(O-methoxyiminomethyl)-indol-2-carbonsäure;
- 30 Ausbeute:71%; Schmp. 266 - 267°C (Zersetzung).

¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 3,9 (s, 3H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 12,6 (s, 1H); 13,9 (breit, 1H) ppm.

35

11. 4,6-Dichlor-3-[O-(2-tolylmethyl)oxyiminomethyl]-indol-2-carbonsäure; Ausbeute: 61 %; Schmp. 240 - 241°C (Zersetzung).

- 40 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 2,4 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 7,1 (m, 4H); 7,3 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 9,1 (s, 1H) ppm.

12. 3-[O-(1,1-Dimethylethyl)oxyiminomethyl]-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäure; Ausbeute: 93 %; Schmp. 273 - 274°C
- 45 (Zersetzung).

12

¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 1,35 (s, 9H); 7,25 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,75 (s, 1H);
12,65 (s, 1H); 13,85 (breit, 1H) ppm.

- 5 13. 3-O-(Carboxymethyl)oxyiminomethyl-4,6-dichlor-indol-2-carbon-
säure; Ausbeute: 83 %; Schmp. 237 - 238°C (Zersetzung).

¹H-NMR (D₆-DMSO):

- 10 δ = 4,6 (s, 2H); 7,3 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 12,65
(s, 1H) ppm.

14. 3-O-(Benzyl)oxyiminomethyl-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäure;
Ausbeute: 92 %; Schmp. 227 - 228°C

- 15 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 5,15 (s, 2H), 7,15 (s, 1H); 7,25 - 7,5 (breit, 6H); 7,6
(s, 1H); 9,2 (s, 1H); 12,25 (s, 1H) ppm.

Beispiel 15

20

3-O-(Benzyl)oxyiminomethyl-4,6-dichlor-indol-2-carbonsäureamid

1,55 g (4 mmol) 3-Benzyl oxyimino-4,6-dichlorindol-2-carbon-säure-
ethylester (Beispiel 7) wurden in 50 ml 5molarer methanolischer

- 25 Ammoniak-Lösung gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. An-
schließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt und der Rückstand
chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: Cyclohexan/Essig-
ester = 1 : 1) gereinigt. Man erhielt 0,85 g (59 %), Schmp. 215°C

- 30 ¹H-NMR (D₆-DMSO):

δ = 5,15 (s, 2H); 7,25 (s, 1H); 7,4 (m, 5H); 7,55 (s, 1H); 8,1 (s,
1H); 9,15 (s, 1H); 9,2 (s, 1H); 12,65 (s, 1H) ppm.

35

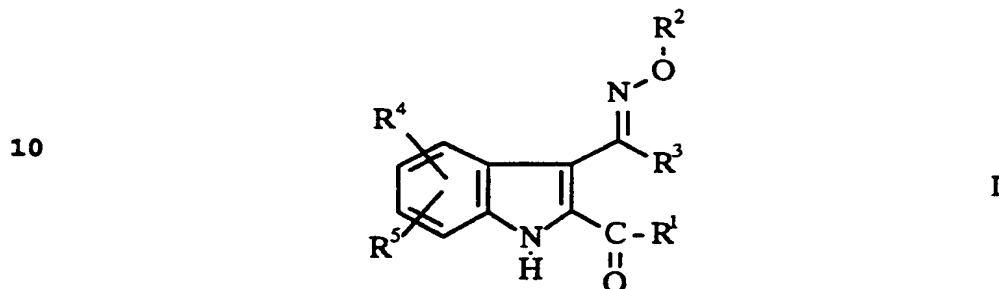
40

45

Patentansprüche

1. Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate der Formel I

5



15

und ihre isomeren und enantiomeren Formen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze, wobei die Variablen folgende Bedeutung haben:

20

R¹ OR⁶ oder NHR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen ist, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann;

25

R² Wasserstoff, ein aliphatischer Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der verzweigt oder geradlinig sein kann und einen der folgenden Substituenten tragen kann: Phenyl, Cyclohexyl, -CO₂R⁷ oder CONHR⁷, worin R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl bedeutet und die Phenyl-Gruppen durch R⁸ substituiert sein können;

30

R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Cyclohexyl;

R⁴ Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;

35

R⁵ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;

R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, CN, CO₂R¹⁰, CONHR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ist, NO₂, CF₃, Fluor, Chlor, Brom, Jod und/oder OR⁹, worin R⁹ C₁-C₄-Alkyl, CF₃; Phenyl oder Benzyl ist,

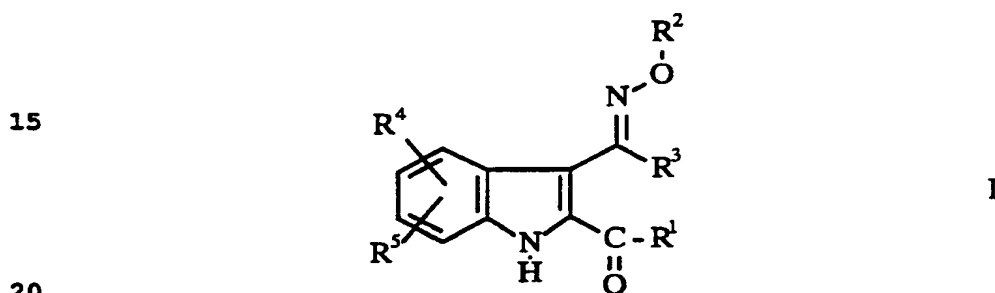
40

2. Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

45

14

3. Verwendung der Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems.
- 5 4. Arzneimittel, das neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate I gemäß Anspruch 1 enthält.
5. Verfahren zur Herstellung der Hydroxyiminoalkylindolcarbonsäure-Derivate der Formel I
- 10



und ihre isomeren und enantiomeren Formen, sowie ihrer physiologisch verträglichen Salze, wobei die Variablen folgende Bedeutung haben:

25

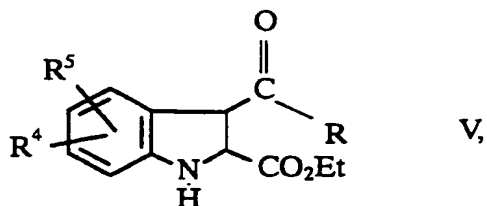
- R¹ OR⁶ oder NHR⁶, worin R⁶ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen ist, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann;
- 30
- R² Wasserstoff, ein aliphatischer Rest mit bis zu 6 C-Atomen, der verzweigt oder geradlinig sein kann und einen der folgenden Substituenten tragen kann: Phenyl, Cyclohexyl, -CO₂R⁷ oder CONHR⁷, worin R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Phenylethyl bedeutet und die Phenyl-Gruppen durch R⁸ substituiert sein können;
- 35
- R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Phenyl oder Cyclohexyl;
- 40
- R⁴ Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;
- R⁵ Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, CF₃, C₁-C₄-Alkyl;
- 45
- R⁸ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, CN, CO₂R¹⁰, CONHR¹⁰, worin R¹⁰ Wasserstoff oder ein aliphatischer Rest mit bis zu 4 C-Atomen, der durch einen Phenylrest substituiert sein kann, ist, NO₂, CF₃, Fluor, Chlor, Brom, Jod und/oder OR⁹,

15

worin R^9 C_1 - C_4 -Alkyl, CF_3 ; Phenyl oder Benzyl, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Indolderivat der Formel

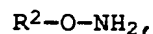
5

10



worin R, R^4 und R^5 für die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Hydroxylamin-Derivat der Formel

15



worin R^2 die oben angegebene Bedeutung besitzt umgesetzt und die so erhaltenen Ester gegebenenfalls verseift, umestert oder das Amid überführt.

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/EP 93/03411A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D209/42 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 483 881 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 6 May 1992 cited in the application see claims ---	1,3
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 34, no. 4, 1991, WASHINGTON US pages 1283 - 1292 N. M. GRAY ET AL. 'Novel indole-2-carboxylates as ligands for the strychnine-insensitive N-methyl-D-aspartate-linked glycine receptor' cited in the application * pages 1285-1287 * -----	1,3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 1994

Date of mailing of the international search report

15. 03. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

Information on patent family members

PCT/EP 93/03411

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichens

PCT/EP 93/03411

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D209/42 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 483 881 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) 6. Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1,3
A	----- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 34, Nr. 4, 1991, WASHINGTON US Seiten 1283 - 1292 N. M. GRAY ET AL. 'Novel indole-2-carboxylates as ligands for the strychnine-insensitive N-methyl-D-aspartate-linked glycine receptor' in der Anmeldung erwähnt * Seite 1285-1287 * -----	1,3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

a Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. März 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15.03.94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/03411

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0483881	06-05-92	AU-B- 641052	09-09-93
		AU-A- 8676091	07-05-92
		CA-A- 2054339	03-05-92
		US-A- 5189054	23-02-93
